

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication : **2 737 411**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **95 09364**

⑤① Int Cl<sup>8</sup> : A 61 K 31/57, 31/565

①② **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②② Date de dépôt : 01.08.95.

③① Priorité :

⑦① Demandeur(s) : LABORATOIRE THERAMEX — MC.

④③ Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 07.02.97 Bulletin 97/06.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥① Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦② Inventeur(s) : LANQUETIN MICHEL, PARIS  
JACQUES et THOMAS JEAN LOUIS.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : GEFIB.

⑤④ **NOUVEAUX MEDICAMENTS HORMONAUX ET LEUR UTILISATION POUR LA CORRECTION DES CARENCES  
ESTROGENIQUES.**

⑤⑦ La présente invention se rapporte au domaine de la  
chimie thérapeutique.

Elle a plus précisément pour objet une association estro-  
progestative triséquentielle caractérisée en ce qu'elle est  
constituée par des unités de dosage ne renfermant qu'un  
estrogène, des unités de dosage renfermant une combinai-  
son d'un estrogène et d'un progestatif et des unités de do-  
sage ne contenant qu'un excipient.

Ce mode d'administration triséquentiel est destiné à  
compenser les troubles fonctionnels entraînés par une hy-  
poestrogénie liée à la ménopause ou à la pré-ménopause.

FR 2 737 411 - A1



Applicants: Jacques Paris et al.  
Serial No.: 09/423,109  
Filed: October 29, 1999  
Exhibit 3

**NOUVEAUX MEDICAMENTS HORMONAUX  
ET LEUR UTILISATION POUR LA CORRECTION DES CARENCES  
ESTROGENIQUES**

5 La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique.

Elle a plus précisément pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques formées d'une association estroprogestative en vue de la correction des carences estrogéniques dans les ménopauses naturelles ou artificielles.

10

Elle a en particulier pour objet une association estroprogestative triséquentielle, caractérisée en ce qu'elle est constituée par des unités de dosage ne renfermant qu'un estrogène, des unités de dosage renfermant une combinaison d'un estrogène et d'un progestatif et des unités de dosage ne contenant qu'un excipient.

15

Cette association est destinée à être administrée par voie orale et il a été possible, en utilisant une formulation particulière, de pouvoir utiliser par cette voie l'estradiol, c'est-à-dire l'estrogène naturel.

20 Comme progestatif on a utilisé un progestatif pur comme l'acétate de nomegestrol. On a, de ce fait, pu constater que dans une telle association l'acétate de nomegestrol n'annihile pas les effets propres de l'estradiol tout en permettant l'obtention d'un cycle artificiel, chez la femme ménopausée, de très bonne qualité.

25 Elle a spécifiquement pour objet un nouveau médicament estroprogestatif pour la correction des carences estrogéniques caractérisé en ce qu'il est formé de trois types différents d'unités de dosage dont on prévoit l'utilisation selon des séquences successives, à savoir des comprimés de  $17\beta$ -estradiol, des comprimés contenant à la fois du  $17\beta$ -estradiol et de l'acétate de nomegestrol et des comprimés placebo ne  
30 contenant que l'excipient.

Ces unités d'administration sont destinées à être administrées selon les séquences suivantes :

- les unités de 17 $\beta$ -estradiol pendant dix jours consécutifs
- les unités d'association 17 $\beta$ -estradiol, acétate de nomegestrol pendant quatorze jours consécutifs
- 5 • les unités de placebo pendant six jours.

En conséquence, les comprimés de 17 $\beta$ -estradiol seront administrés du jour J1 au jour J10, les comprimés de l'association 17 $\beta$ -estradiol, acétate de nomegestrol seront administrés du jour J11 au jour J24 et les comprimés placebo du jour J25 au  
10 jour J30.

Selon un mode d'exécution particulier, les unités de dosage d'estradiol contiennent une quantité de principe actif s'échelonnant de 1 à 3 mg, les unités de dosage contenant l'association de 17 $\beta$ -estradiol et d'acétate de nomegestrol renferment une  
15 quantité de 17 $\beta$ -estradiol s'échelonnant de 1 à 3 mg et une quantité d'acétate de nomegestrol s'échelonnant de 1,5 à 6 mg. De préférence, les unités de dosage d'estradiol contiennent de 1 à 2 mg de 17 $\beta$ -estradiol, et les unités de dosage de l'association estroprogestative contiennent de 1 à 2 mg de 17 $\beta$ -estradiol et de 2,5 à  
20 5 mg d'acétate de nomegestrol. Spécifiquement les formulations optimales contiennent 1,5 mg de 17 $\beta$ -estradiol ou une association de 1,5 mg de 17 $\beta$ -estradiol et de 3,75 mg d'acétate de nomegestrol.

Ce mode d'administration séquentiel est destiné à compenser les troubles fonctionnels entraînés par une hypoestrogénie liée à la ménopause ou à la pré-  
25 ménopause. En particulier, il vise à rétablir un cycle endométrial chez des femmes ménopausées, en particulier celles traitées avec 1 ou 2 mg de 17 $\beta$ -estradiol.

#### Première étude clinique :

35 patientes ménopausées ont été étudiées afin de préciser la meilleure dose d'acétate de nomégestrol (N), à adjoindre à l'estradiol, pour obtenir des cycles  
30 menstruels de qualité avec une bonne imprégnation lutéale de l'endomètre.

Ces patientes ont été suivies dans 6 centres différents et ont reçu : d'abord dans un essai ouvert, 2 mois de 17 $\beta$ -estradiol seul (à raison de 1 ou 2 mg/jour, le gynécologue devait adapter les posologies en fonction de la réponse clinique); ensuite, en aveugle, pendant 4 mois, l'une des associations suivantes (estradiol 10

5 jours, association les 14 jours suivants, arrêt de 7 jours).

- groupe A : E2 2 mg - N 5 mg (n=6)
  - groupe B : E2 2 mg - N 2,5 mg (n=8)
  - groupe C : E2 1 mg - N 5 mg (n=9)
  - groupe D : E2 1 mg - N 2,5 mg (n=7)
  - 10 • groupe E : E2 1 mg - N 1,25 mg (n=5)
- (E2 : 17 $\beta$ -estradiol N : acétate de nomegestrol)

Dans 6 cas, la posologie de l'estradiol a été adaptée et différait entre les deux phases de traitement.

15 Deux approches histologiques ont été réalisées : l'une traditionnelle, consistait à différencier de façon semi-quantitative les paramètres de l'estrogénisation et de la lutéinisation endométriale; l'autre consistait à évaluer les mêmes paramètres de façon quantitative à l'aide d'un système informatisé d'analyse d'image.

20 Au moment de l'étude, les femmes des différents groupes ne différaient par aucun paramètre important (âge, taille, poids, pression artérielle et ancienneté de la ménopause).

Les résultats obtenus après 4 mois de traitement séquentiel de 17 $\beta$ -estradiol/acétate  
25 de nomegestrol n'ont pas montré de différence statistiquement significative, d'une façon générale, entre les groupes :

- le plus souvent, pas de réapparition des bouffées de chaleur
- apparition d'une mastodynie plus fréquente dans les deux groupes à 2 mg  
30 d'estradiol que dans les trois groupes à 1 mg (respectivement, 4 cas sur 13 et 2 cas sur 18, ces deux derniers dans le groupe E).
- aucune douleur à la palpation des seins, aucun module n'ont été observés pendant les six mois de suivi

- survenue d'une hémorragie de privation à la suite de tous les cycles thérapeutiques, excepté dans 1 cas du groupe A et dans 2 cas du groupe C, groupes ayant dans leur composition 5 mg d'acétate de nomégestrol. Le délai d'apparition des hémorragies après l'arrêt de traitement, leur durée et leur
- 5      abondance, ont été notés.

Sur le plan histologique, il n'y a pas de différence significative entre deux associations estroprogestatives mais elles diffèrent toutes les deux du placebo par l'existence d'un nombre supérieur d'endomètres à l'aspect sécrétoire alors qu'il

10      existe une majorité d'endomètres prolifératifs sous placebo.

En ce qui concerne la survenue de signes cliniques d'hyperestrogénie (mastodynies, douleurs et tension à la palpation des seins, gonflements abdominaux pelviens), il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes.

15      La tolérance générale est équivalente dans les trois groupes. Il n'y a pas de variation de poids ni de la pression artérielle systolique et diastolique après trois mois de traitement.

Dans le groupe placebo, 5 patients présentent un ou plusieurs effets indésirables, 6 dans le groupe 1 mg E2/2,5 mg NOM et 3 dans le groupe 1,5 mg E2/3,75 mg NOM.

20

En ce qui concerne les paramètres lipidiques, les deux associations progestatives ont entraîné une baisse significative du cholestérol total, du cholestérol LDL et de la Lpa. Dans le groupe 1,5 mg E2/3,75 mg NOM, on observe une augmentation significative de l'apolipoprotéine A1 et proche de la signification statistique du

25      cholestérol HDL. Il n'y a pas de différence entre les deux associations. La glycémie et l'insulinémie ne varient pas de façon significative.

En ce qui concerne les facteurs de la coagulation, il n'a pas été observé de modification significative de l'antithrombine III, du fibrinogène, du fragment 1 + 2, de

30      la prothrombine et de la protéine S totale et libre. La protéine C a dominé légèrement dans le groupe 1 mg E2/2,5 mg NOM mais n'a pas varié de façon significative dans le groupe 1,5 mg E2/3,75 mg NOM. La plasminogène a augmenté

de façon significative chez les patients traités par les deux associations estroprogestatives.

5 Ainsi, bien qu'aucune différence statistiquement significative ne puisse être décelée entre les différentes associations, quel que soit le paramètre étudié, clinique ou histologique, les résultats obtenus laissent à penser que le groupe D donne les meilleurs résultats.

Deuxième étude clinique :

10

Dans un autre essai, randomisé sur 57 patientes réparties en trois groupes, on a administré en parallèle, dans trois groupes de 19 patientes à raison d'un comprimé par jour :

- 15
- des comprimés à 1 mg de 17 $\beta$ -estradiol pendant 24 jours associés à 2,5 mg d'acétate de nomégestrol pendant les 14 derniers jours
  - des comprimés à 1,5 mg de 17 $\beta$ -estradiol pendant 24 jours associés à 3,75 mg d'acétate de nomégestrol pendant les 14 derniers jours
  - un placebo

20

A l'inclusion, aucune différence significative entre les 3 groupes n'a été notée en ce qui concerne l'âge, l'ancienneté de la ménopause, l'ancienneté des bouffées de chaleur, les concentrations plasmatiques de FSH et d'estradiol.

25 Les 3 traitements sont efficaces sur les bouffées de chaleur mais les deux traitements actifs sont différents du placebo en ce qui concerne leur effet sur l'intensité tant au 1er mois, qu'au 3ème mois. En revanche, aucune différence significative entre les deux associations n'a été décelée. En ce qui concerne la fréquence des bouffées de chaleur survenant la nuit, il existe au 1er mois, une différence statistiquement significative entre le groupe 1,5 mg E/ 3,75 mg NOM et  
30 les deux autres.

Le score global de la symptomatologie du climatère diminue de manière significative, que ce soit à 1 ou à 3 mois. Il existe une différence statistiquement

significative entre chacune des deux associations estroprogestatives et le placebo à 1 et à 3 mois.

5 Au niveau de la qualité des cycles, il n'y a pas de différence en ce qui concerne la fréquence de survenue de l'hémorragie de privation, des spotting ou des métrorragies entre les deux groupes traités. Il en est de même pour le délai d'apparition des règles, leur durée et leur abondance.

10 Sur le plan histologique, les deux groupes traités sont identiques mais différent du placebo ( $p < 0.001$ ) avec une majorité d'endomètres sécrétoires dans les groupes traités et une majorité d'endomètres prolifératifs dans le groupe placebo. Aucune hyperplasie de l'endomètre n'a été constatée.

15 En ce qui concerne la survenue des mastodynies, d'un gonflement abdomino-pelvien, de douleurs et de tension à la palpation des seins, il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes.

La tolérance générale est équivalente dans les trois groupes. Il n'y a pas de variation du poids ni de la pression artérielle systolique et diastolique après trois mois de traitement;

20 Dans le groupe placebo, 5 patients présentent un ou plusieurs effets indésirables; 6 dans le groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM et 3 dans le groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM.

Concernant les paramètres lipidiques (cholestérol total, C-HDL, C-LDL, apolipoprotéines A1 et B, Lpa, triglycérides), seule la Lpa baisse significativement  
25 dans le groupe, 1 mg E2/ 2,5 mg NOM. Dans le groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM, la diminution de la Lpa est proche de la significativité ( $p=0,055$ ), il existe une augmentation significative des apolipoprotéines A1 ( $p=0,05$ ) et proche de la significativité du C-HDL, une baisse significative du cholestérol total ( $p < 0,05$ ) du C-LDL ( $p < 0,01$ ) et des rapports d'athérogénicité CT/C-HDL et ApoB/ApoA1  
30 (respectivement  $p < 0,001$  et  $p < 0,01$ ). Il n'y a pas de différence entre les deux groupes traités. Les deux groupes traités ne diffèrent du placebo que par l'augmentation des apolipoprotéines A1. La glycémie et l'insulinémie ne varient pas significativement.

Pour ce qui est des facteurs de la coagulation, antithrombine III et fibrinogène, il n'y a pas de différence entre chaque groupe traité et le groupe placebo.

- 5 Les concentrations plasmatiques d'estradiol sont plus faibles avec 1 mg d'E2 ( $35.5 \pm 6.67$  pg/ml) qu'avec 1,5 mg d'E2 ( $72.5 \pm 6.74$  pg/ml). Il existe une différence significative ( $p < 0,05$ ) dans le groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM par rapport au groupe placebo et par rapport au groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM ; en ce qui concerne la Sex Hormon Binding Protein : l'augmentation est plus importante dans le groupe  
10 plus fortement dosé.

#### EN CONCLUSION :

- Les deux formulations sont efficaces dès le premier mois sur la symptomatologie du climatère et leur efficacité est différente du placebo. Cependant, en ce qui concerne  
15 la fréquence des bouffées de chaleur la nuit, il existe au 1er mois une différence significative entre le groupe « forte dose » et les deux autres groupes.

Aucune différence entre les trois groupes n'a été notée en ce qui concerne la tolérance gynécologique (mastodynies, qualité des cycles et des règles) et générale (poids et pression artérielle).

20

#### Troisième série d'études :

- Dans une troisième série d'essais cliniques, on a effectué une étude comparative de l'efficacité thérapeutique de deux associations estroprogestatives contenant des  
25 doses différentes de  $17\beta$ -estradiol et d'acétate de nomégestrol en comparaison avec le placebo, dans le traitement des bouffées de chaleur chez des femmes ménopausées.

- Il s'agit d'un essai multicentrique en double aveugle, randomisé en trois groupes  
30 parallèles :

83 patientes ont été incluses dans l'étude dont 24 randomisées dans le groupe placebo, 29 dans le groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM et 30 dans le groupe 1,5 mg E2/



3,75 mg NOM portant sur des femmes ménopausées ayant une aménorrhée de plus de 3 mois s'accompagnant de bouffées de chaleur.

Les produits testés ont été :

5

- comprimés à 1 mg de  $17\beta$ -estradiol pendant 24 jours avec 2,5 mg d'acétate de nomégestrol dans les 14 derniers comprimés
- comprimés de 1,5 mg de  $\beta$ -estradiol pendant 24 jours avec 3,75 mg d'acétate de nomégestrol dans les 14 derniers comprimés

10 comparativement à un comprimé placebo administré pendant la même durée.

A l'inclusion, l'analyse n'a pas montré de différence entre les trois groupes en ce qui concerne l'âge des patientes, l'ancienneté de la ménopause, le taux de FSH et d'estradiol.

15

Les résultats de cet essai confirment les données cliniques observées lors des essais précédents en démontrant l'efficacité des deux associations estroprogestatives sur la symptomatologie climatérique et sur les bouffées de chaleur diurnes et nocturnes en particulier. Il n'y a pas de différence entre elles mais elles se révèlent supérieures au placebo sur la plupart des critères cliniques étudiés. Dans les deux groupes sous traitement hormonal, on n'observe pas de différence en ce qui concerne la fréquence de survenue des hémorragies de privation, son débit d, sa durée et son abondance ni pour les fréquences de survenue des hémorragies intercurrentes (ménorragies et spotting). La tolérance a été équivalente dans les

20

25

#### Quatrième étude clinique :

Etude comparative de l'efficacité thérapeutique d'un placebo et de deux associations estroprogestative contenant des doses différentes de  $17\beta$ -estradiol et d'acétate de nomégestrol sur les marqueurs biologiques du remodelage osseux chez des femmes ménopausées.

30

La méthodologie est celle d'un essai multicentrique en double aveugle randomisé sur 3 groupes parallèles.

Le nombre de sujets est de 117 (38 dans le groupe placebo, 39 dans le groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM et 40 dans le groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM)  
Il s'agit de femmes ménopausées ayant une aménorrhée de plus de 6 mois.

**PRODUIT, DOSE et MODE D'ADMINISTRATION :**

- comprimés à 1 mg de 17 $\beta$ -estradiol pendant 24 jours avec 2,5 mg d'acétate de nomégestrol dans les 14 derniers comprimés
- comprimés à 1,5 mg de 17 $\beta$ -estradiol pendant 24 jours avec 3,75 mg d'acétate de nomégestrol dans les 14 derniers comprimés
- comprimés placebo

**15 Résultats :**

Les données cliniques recueillies dans cet essai confirment les résultats de précédents essais en montrant que les deux associations diminuent la fréquence des bouffées de chaleur et permettent le rétablissement d'un cycle artificiel.

20 Aucune différence significative n'a été trouvée entre les trois groupes en ce qui concerne la tolérance clinique et biologique.

Les deux associations estroprogestatives testées se différencient du placebo par leur aptitude à faire baisser de façon significative les phosphatases alcalines sanguines et les rapports pyridinoline/créatinine et déoxypyridinoline/créatinine dans les urines alors que ces paramètres augmentent dans le groupe placebo.

Ces résultats obtenus à court terme indiquent donc que les associations hormonales testées sont à même de freiner le remodelage osseux augmenté après la ménopause. Ceci laisse présager un effet bénéfique dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique;

L'analyse intragroupe des marqueurs plasmatiques du remodelage osseux montre une diminution significative de l'ostéocalcine ( $p < 0,02$ ) et proche de la significativité des phosphatases alcalines dans le groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM.

- 5 La comparaison du groupe placebo et des deux groupes traités met en évidence une différence significative ( $p < 0,05$ ) en ce qui concerne les phosphatases alcalines et proche de la significativité ( $p=0,065$ ) en ce qui concerne leurs isoenzymes osseux. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes traités.

- 10 Pour ce qui est des marqueurs urinaires, il n'y a pas de différence entre les 3 groupes au niveau des rapports calcium/créatinine et hydroxyproline/créatinine. Au niveau du rapport pyridinoline/créatinine, il existe une différence significative entre le groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM et le groupe placebo quand on compare le pourcentage de variation par rapport à la valeur d'inclusion.

15

Le score global de la symptomatologie du climatère diminue significativement dans les trois groupes sans différence entre eux.

- 20 Il n'existe pas de différence entre les deux groupes traités en ce qui concerne la fréquence de survenue des hémorragies de privation, des spotting et des métrorragies. Cependant, deux patientes ont arrêté le traitement pour métrorragies dans le groupe à 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM, aucune dans les deux autres groupes. En ce qui concerne la durée des règles, il n'y a pas de différence entre les deux groupes traités alors que le délai d'apparition est plus court dans le groupe à 1 mg  
25 E2/ 2,5 mg NOM que dans le groupe à dose forte ( $p < 0,05$ ).

- En ce qui concerne les mastodynies, les gonflements abdomino-pelviens, les douleurs et la tension à la palpation des seins, bien que leur survenue ait tendance à être plus fréquente dans le groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM, la différence avec  
30 les deux autres groupes n'est pas significative.

La tolérance est équivalente dans les trois groupes de même que l'incidence du nombre d'arrêts de traitement. Un ou plusieurs effets secondaires ont été rencontrés

chez 5 patients du groupe placebo, 13 du groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM, 12 du groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM.

Les pressions artérielles systoliques et diastoliques ne sont pas modifiées, quel que soit le traitement. Il existe une augmentation significative du poids ( $p < 0,01$ ) dans le groupe 1,5 mg E2/ 3,75 mg NOM au cours de l'essai; cependant, il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes tant au niveau du poids que de la pression artérielle.

Concernant les paramètres biologiques, il existe une augmentation proche de la significativité de la glycémie dans le groupe 1 mg E2/ 2,5 mg NOM et une diminution proche de la significativité du cholestérol dans le groupe placebo. La comparaison des paramètres biologiques métaboliques n'a pas montré de différence significative entre les trois groupes.

Les concentrations plasmatiques d'estradiol sont plus faibles avec 1 mg d'E2 ( $49.6 \pm 8.09$  pg/ml) qu'avec 1,5 mg d'E2 ( $60.8 \pm 10.24$  pg/ml).

#### EN CONCLUSION :

En ce qui concerne la plupart des marqueurs du remodelage osseux, il n'y a pas de différence entre les deux groupes traités et le groupe placebo, à l'exception du pourcentage de variation du rapport pyridinoline/créatinine par rapport à l'inclusion; il existe une différence entre le groupe placebo et le groupe « faible dose ».

#### Exemple de composition pharmaceutique selon l'invention :

##### 25 A/. Comprimés d'estradiol :

Estradiol	1,500 g
Polyvinylpyrrolidone (Kollidon 25 de la Société BASF)	13,500 g
30 Lactose	135,795 g
Cellulose microcristalline (Avicel PH 101)	26,250 g
Palmitostearate de glycérile	2,775 g

	(Precirol)	
	Silice colloïdale anhydre	1,000 g
	(Aerosil 200)	
	Crospovidone	4,000 g
5	(Polyplasdone XL)	
	Agent de coloration	0,180 g
	pour 1.000 comprimés terminés à 0,185 g.	

La production se fait en deux temps :

10	<b>a) préparation d'un pré-mélange</b>	
	Estradiol hemi-hydrate	0,4644
	(avec une hydratation moyenne de 3,2 %)	
	Polyvinylpyrrolidone	4,050 kg
	Alcool isopropylique	3,532 kg
15	Eau purifiée	2,025 kg
	Lactose	18,000 kg
	Cellulose microcristalline	2,250 kg
		<hr/>
	Total après granulation et séchage	# 24,764 kg
20	<b>b) Préparation du mélange final :</b>	
	Pré-mélange granulé et séché	# 24,7640 kg
	Palmitostearate de glyceryle	0,8325 kg
	Silice colloïdale anhydre	0,300 kg
	Polyvinyl pyrrolidone reticulée	1,200 kg
25	Cellulose microcristalline	5,6250 kg
	Lactose	22,7385 kg
	Agent colorant	0,0540 kg
		<hr/>
		55,5000 kg

**B/. Comprimés d'Estradiol et d'acétate de Nomegestrol (1,5 mg Estradiol et 3,75 mg d'acétate de nomegestrol par comprimé) :**

	Acetate de nomegestrol	0,3750 kg
5	Pré-mélange selon Aa)	8,9285 kg
	Lactose	6,4000 kg
	Avicel PH 101	1,8010 kg
	Precirol ATO 5	0,2775 kg
	Polyplasdane XL	0,6000 kg
10	Agent colorant	0,0180 kg
	Aerosil 200	0,1000 kg
	pour 100.000 comprimés terminés au poids moyen de 0,185 g.	

15

20

25

30

### REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un mélange estro-progestatif pour le traitement des carences  
5      estrogéniques chez la femme ménopausée, qui consiste en l'administration par  
voie orale d' un estrogène seul, d' une association estrogène/progestatif et  
finalement d'un placebo, pendant toute la durée du mois.
2. Utilisation du mélange selon la revendication 1 dans lequel l'estrogène est le 17 $\beta$ -  
10      estradiol.
3. Utilisation du mélange selon la revendication 1 dans lequel le progestatif est  
l'acétate de nomegestrol.
- 15   4. Utilisation du mélange estro-progestatif selon l'une de revendications 1 ou 2 dans  
laquelle l'estrogène seul est administré sous forme de comprimés de 17 $\beta$ -  
estradiol pendant une durée de 10 jours.
- 20   5. Utilisation du mélange estro-progestatif selon l'une des revendications 1 à 3 dans  
laquelle l'association d'un estrogène et d'un progestatif est administrée pendant  
14 jours consécutivement.
- 25   6. Utilisation d'un mélange estro-progestatif selon la revendication 1 dans laquelle le  
comprimé de placebo est administré pendant six jours consécutivement.
7. Une composition estrogénique selon la revendication 1 dans laquelle le 17 $\beta$ -  
estradiol est présent à une dose allant de 1 à 3 mg par prise unitaire.
- 30   8. Une composition estro-progestative selon la revendication 1 dans laquelle le 17 $\beta$ -  
estradiol est présent à une dose allant de 1 à 3 mg et l'acetate de nomegestrol à  
une dose allant de 1,5 à 6 mg.

9. Une composition selon la revendication 7 dans laquelle le 17 $\beta$ -estradiol est présent à une dose allant de 1 à 2 mg et de préférence à une dose de 1,5 mg.
10. Une composition selon la revendication 7 et la revendication 8 dans laquelle le  
5 17 $\beta$ -estradiol est présent à une dose allant de 1 à 2 mg et l'acetate de nomegestrol à une dose allant de 2,5 à 5 mg d'acetate de nomegestrol.
11. Procédé de préparation d'une composition estrogénique selon la revendication 7  
10 qui consiste à préparer d'abord un pré-mélange composé d'estradiol hemi-hydrate, de polyvinylpyrrolidone, d'alcool isopropylique, d'eau purifiée, de lactose et de cellulose microcristalline, puis, après granulation et séchage, à préparer le mélange final composé du pré-mélange granulé et séché, de palmito-stéarate de glycéryle, de silice colloïdale anhydre, de polyvinyl pyrrolidone réticulée, de cellulose microcristalline, de lactose et d'agent colorant.
- 15
12. Procédé de préparation d'une composition estro-progestative selon la revendication 7 et la revendication 8, qui consiste à additionner le pré-mélange  
comme défini à la revendication 11, d'acétate de Nomegestrol, de lactose, de cellulose microcristalline, de stéarate de polyéthylène glycol, de polyvinyl  
20 pyrrolidone réticulée, d'un agent colorant et de silice colloïdale pour former des comprimés contenant le 17 $\beta$  estradiol et l'acétate de Nomegestrol.
- 25
- 30



REPUBLIQUE FRANCAISE

17 JUIN 1996

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

2737411

N° d'enregistrement  
national  
95 09364  
FA 518884

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

Documents considérés comme pertinents

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée	Domaines techniques recherchés (INT CL <sup>6</sup> )
A	DE-A-32 29 612 (SYNTHEX) 24 Février 1983 * page 10 *	1-10	A61K
A	WO-A-94 06437 (THERAMEX SA) 31 Mars 1994 -----		
A	CONTRACEPT. FERTIL. SEX., vol. 22, no. 12, 1994, pages 767 -770, XP000568561 D. DE ZIEGLER ET AL.: "The cyclic administration of nomegestrol acetate does not alter the vasodilating effects of estradiol in the uterine artery". -----		
A	GYNECOL. REV. GYNECOL., vol.2, no. 8, 1994, pages 450-454, XP000568560 P. LOPES ET AL.: "Cycle disorders in the perimenopause period."		
Date : 17 Avril 1996		Examineur : Klaver, T	
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date ou qu'à une date postérieure O : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	